

## De tweede epidemiologische transitie

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. Rudi G.J. Westendorp**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
op het vakgebied van de inwendige geneeskunde  
in het bijzonder verouderingsonderzoek  
aan de Universiteit Leiden op 15 juni 2001.

*Voor mijn ouders*

Mijnheer de Rector magnificus, zeer gewaarde toehoorders,

De Leidse universiteit heeft aan mij de zorg voor het verouderingsonderzoek opgedragen. Hierover wil ik in drie thema's met u spreken. Allereerst zal ik stilstaan bij de sterke toename van de levensverwachting zoals deze de afgelopen eeuwen in welvarende landen heeft plaatsgevonden. Deze toename in leeftijd bij overlijden is het directe gevolg van de sterk verbeterde sociaal-economische omstandigheden waarin wij leven. Dit wordt de 'epidemiologische' transitie genoemd. Ook zal ik stilstaan bij de ingrijpende veranderingen in de bevolkingsopbouw die daar het gevolg van zijn. Hieruit zal duidelijk worden dat oud worden geen 'nieuw' fenomeen is. Ook in het verleden konden een hoge leeftijd bereiken. Het verschil is dat slechts een gering aantal van onze voorouders oud werden, terwijl nu het bereiken van een hoge leeftijd de regel is geworden.

Het verdwijnen van de kindersterfte heeft ingrijpende gevolgen voor de gezinsplanning. In het tweede deel van mijn rede zal ik aannemelijk maken dat dit onopgemerkt gepaard gaat met een verschuiving in onze erfelijke opmaak. Deze zal met een toenemende langlevendheid en een verminderde vruchtbaarheid gepaard gaan. Dit is een gevolg van de coadaptatie tussen mens en omgeving zoals die door Charles Darwin is voorspeld. Zijn evolutionaire inzichten helpen ons te begrijpen dat onze erfelijke opmaak zich aanpast aan de sterk verbeterde levensomstandigheden. Deze erfelijke aanpassingen zal ik de 'tweede epidemiologische transitie' noemen en is tevens de titel van mijn rede.

Ten slotte zal ik kanttekeningen plaatsen bij een aantal maatschappelijke ontwikkelingen die tegelijkertijd met de toename van onze levensverwachting in de samenleving zijn opgetreden. Dit derde en laatste deel van mijn rede is opiniërend van aard. Het is echter van groot belang dat u en ik stil staan bij de vraag of deze maatschappelijke ontwikkelingen stroken met het uitzicht op een lang leven, passend zijn voor het sterk toegenomen aantal ouderen in de bevolking, en aansluiten bij de verouderingsgeneeskunde in het bijzonder.

### **Toename van de levensverwachting**

Waarom is de gemiddelde levensverwachting zo sterk toegenomen? De sterke toename berust voor het grootste gedeelte op een daling van de kindersterfte die is ingezet aan het einde van de 19e eeuw. In die tijd overleed tot 50% van de pasgeborenen voor zij de volwassen leeftijd hadden bereikt<sup>1</sup>. Infectieziekten waren voor deze hoge sterfte verantwoordelijk. Vandaag de dag, komen in Nederland vrijwel geen kinderen meer te overlijden aan infectieziekten, en is de sterfte tot aan volwassen leeftijd tot enkele procenten teruggebracht. Deze ingrijpende veranderingen in sterfte zijn niet uniek voor Nederland en hebben op talrijke plaatsen in de wereld plaatsgevonden. Het verdwijnen van de sterfte aan infectieziekten op jonge, maar ook op latere leeftijd, is het directe gevolg van de sterk verbeterde sociaal-economische omstandigheden<sup>2</sup>. Voorspoed ver-

andert de oorzaken van sterfte en wordt aangeduid als de 'epidemiologische transitie'. Omdat de kans op kindersterfte sterk is gedaald, is ook de gemiddelde gezinsgrootte afgenomen. In de moderne tijd is de kans op nageslacht ook bij een klein aantal nakomelingen gegarandeerd en deze zekerheid heeft velen van u doen besluiten om de grootte van het gezin te beperken. Dit heeft enorme veranderingen in de opbouw van de bevolking ten gevolge gehad. Het wezenskenmerk van de moderne bevolkingsopbouw is het sterk geslonken aandeel van jongeren en het sterk toegenomen aandeel van ouderen <sup>3</sup>.

In dit kader is het van belang dat u zich realiseert dat sociaal-economische omstandigheden sterk ongelijk verdeeld zijn <sup>4</sup>. Als gevolg hiervan is de daling van de kindersterfte op ongelijke tijdstippen ingezet voor de verschillende lagen van de bevolking. Zo is de epidemiologische transitie voor de Engelse adel ingezet rondom 1700 <sup>5</sup>. Door een daling van de kindersterfte nam in een tijdsbestek van circa 100 jaar de levensverwachting toe van gemiddeld 40 tot meer dan 60 jaar. De rest van de bevolking in Engeland, maar ook in Nederland, moest nog ruim 150 jaar wachten alvorens de daling in kindersterfte een aanvang nam. Vele andere landen moeten nog volgen <sup>6</sup>.

Er wordt vaak verondersteld dat de gemiddelde levensverwachting na het verdwijnen van de kindersterfte niet belangrijk meer zou kunnen toenemen. Dit is een misvatting. Er is geen principiële reden om aan te nemen dat ziekte en sterfte op jeugdige leeftijd wel en op middelbare leeftijd niet zou kunnen dalen <sup>7</sup>. Ik wil u dit met het volgende illustreren: Kort na mijn benoeming in de zomer van 2000 gaf de Pedel mij de gegevens waar ik een toga kon aanschaffen. Dit bleek het huisadres van de heer Sierat. Aldaar aangekomen stond ik, enigszins verrast, tegenover een 85-jarige kleermaker. Hij was in 1943 bij de firma Blok op de Breestraat met zijn werk begonnen en nadien niet meer opgehouden. Ook niet toen de firma aan het einde van de 'zeventiger' jaren ophield te bestaan. U ziet aan mijn uitdossing dat de heer Sierat uitstekend in staat is geweest dit ambtskostuum voor mij te vervaardigen. Mijn ontmoeting met de heer Sierat illustreert dan ook een opmerkelijke verandering die de afgelopen 50 jaar heeft plaatsgevonden <sup>8</sup>. Bijzonder is het feit dat de Universiteit anno 2000 voor het maken van toga's nog steeds gebruik kon maken van een echte Leidse kleermaker. Velen van u weten beter dan ik dat jonge mannen al lang niet meer tot kleermaker worden opgeleid. Daarom wijst de aanwezigheid van deze Leidse kleermaker op de toegenomen overlevingskansen van middelbare mannen gedurende de tweede helft van de vorige eeuw. Blijkbaar zijn de directe levensomstandigheden op middelbare leeftijd ook verbeterd! Als illustratie hiervan moet u zich indenken dat de heer Sierat op 85-jarige leeftijd een voldoende lichamelijke en geestelijke conditie bezat om zijn vak van kleermaker naar behoren uit te oefenen.

Deze ontmoeting bevat alle elementen die de voltooiing van de epidemiologische transitie in Nederland illustreert. Hiermee bedoel ik dat het aandeel van ouderen nog verder toeneemt omdat ook het optreden van ziekte en sterfte op middelbare leeftijd ver-

mindert. Zij worden naar de hoogste leeftijd verschoven. Ik zal deze ontwikkeling staven aan het optreden van hart- en vaatziekten op middelbare leeftijd <sup>9</sup>.

In de tweede helft van de vorige eeuw, de 'sixties' en de 'seventies', kwamen veel mannen, maar ook vrouwen, plots te overlijden. In die tijd leek het optreden van het hartinfarct en de dodelijke afloop daarvan, onvermijdelijk. Nu aan het begin van de 21ste eeuw zijn wij in staat om naar die periode terug te kijken. Het lijkt beter te spreken van een voorbijgaande epidemie van hart- en vaatziekten op middelbare leeftijd. In vergelijking met 25 jaar geleden is de kans op een hartinfarct, of een dodelijke afloop daarvan, aanzienlijk afgenomen. Dit is het directe gevolg van een niet aflatende verbetering van de omstandigheden waarin wij leven. Ik noem hier onder meer de afname van het aantal rokers, de veranderingen in eetgewoontes, de medicamenteuze behandeling van een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte, en de invasieve behandeling van kransslagadervernaauwing.

Hier past een analogie met wat ik u eerder heb verteld. De daling van de kindersterfte bleek ongelijktijdig te zijn ingezet afhankelijk van de hoogte van de welvaart. Eenzelfde fenomeen doet zich voor met betrekking tot de daling van sterfte aan hart- en vaatziekten op middelbare leeftijd. In Nederland en andere welvarende landen lopen mensen uit de hoogste sociaal-economische klassen voorop bij de daling in sterfte aan hart- en vaatziekten <sup>10</sup>. De kwaliteit van de levensomstandigheden en beschikbaarheid van preventieve en therapeutische maatregelen blijken ongelijk te zijn verdeeld <sup>11,12</sup>.

Nu we hebben gezien dat het optreden van ziekte en overlijden op jeugdige én op middelbare leeftijd kan dalen, is het de vraag of het optreden daarvan ook op hoge leeftijd is te vermijden. Wederom zou ik willen stellen dat er geen principiële argument is om aan te nemen dat het optreden van ziekte en sterfte op een hoge leeftijd niet zou kunnen dalen. In overeenstemming met deze gedachte wordt sinds 1950-1960 in welvarende landen een daling waargenomen in de sterftet cijfers op een leeftijd van 85 jaar en ouder <sup>13,14</sup>.

Door een voortdurende verbetering van de omstandigheden waarin wij leven groeien wij geleidelijk toe naar een leeftijd die wordt bepaald door onze erfelijke opmaak <sup>15</sup>. De gemiddelde levensverwachting wordt dan gelijk aan de maximale levensverwachting, en die wordt momenteel geschat op circa 120 jaar. Mijn woordkeuze voor een voltooiing van de epidemiologische transitie komt dan ook grotendeels overeen met wat anderen beschrijven als een 'compressie' van ziekte en overlijden <sup>16</sup>, of een toegenomen 'gezonde levensverwachting' <sup>17</sup>. Allen omschrijven een gelijke ontwikkeling.

De veranderingen in de oorzaken van sterfte heeft diepe sporen achtergelaten in de leeftijdsopbouw van de bevolking. Ik kan u niet nalaten te vertellen dat deze zogenaamde vergrijzing een voldoende verklaring is waarom de ziektes van de huidige tijd niet als 'nieuw' moeten worden geïnterpreteerd <sup>18</sup>. De 'nieuwe' ziekten van onze tijd worden ook wel degeneratieve ziekten genoemd, mogelijk om een negatieve associatie met onze moderne, overdadige leefstijl uit te drukken. De periode dat gefluisterd werd

over 'TB' ligt ver achter ons. Nu voelen we ons geteisterd door kanker, hart- en vaatziekten en dementie. Zijn dit nu alle 'nieuwe' ziektes? Het antwoord is nee! De verklaring is dermate simpel dat het gewoonweg niet waar lijkt te zijn. In de voorbije tijd dat de gemiddelde levensverwachting 40 jaar bedroeg, had slechts een klein deel van de bevolking een voldoende hoge leeftijd bereikt om de zogenaamd 'nieuwe' ziekten te ontwikkelen. Immers, onder die omstandigheden kwam vrijwel iedereen op een jonge leeftijd te overlijden aan infectieziekten. Omdat kanker, hart- en vaatziekten en dementie vrijwel uitsluitend voorkomen op hoge leeftijd, kunnen jonge mensen als niet bevattelijk worden beschouwd en daarom kwamen de 'nieuwe' ziektes gewoonweg niet voor.

In lijn met de gedachtengang dat 'nieuwe' ziekten niet echt nieuw zijn, is het een uitdaging te veronderstellen dat bij de weinigen die destijds wél oud werden, de ziekten van de moderne tijd aanwezig zijn geweest. Inderdaad kunnen bij mummies van mensen die in een ver verleden op middelbare leeftijd zijn overleden uitgebreide tekenen van aderverkalking worden aangetoond, zowel bij mannen als bij vrouwen <sup>19</sup>. De 'nieuwe' ziekten zijn dus niet echt nieuw en niet uniek voor deze moderne tijd. Wellicht nieuw in de zin dat ze nu wél en vroeger niet herkend werden. Het optreden van de nieuwe, degeneratieve ziekten is dus geen direct gevolg van onze moderne levensstijl maar een indirect gevolg van onze welvarendheid, en de hoge gemiddelde levensverwachting die daarmee gepaard gaat. Dit laat onverlet dat personen die in de huidige tijd hun levensomstandigheden nadelig beïnvloeden, bijvoorbeeld door te roken, slechter af zijn.

Wat ik u tot nu toe heb verteld is dat wij in toenemende mate in staat zijn om het vroegtijdig optreden van ziekte en overlijden te voorkomen door de omgeving waarin wij leven zo gunstig mogelijk te maken. Ik heb ook aannemelijk gemaakt dat ziekte op hoge leeftijd zich principieel niet anders gedraagt dan ziekte op jonge en middelbare leeftijd. Dat betekent ook dat een karakteristieke ziekte van de hoge leeftijd zoals dementie niet onontkoombaar is, ook al zullen velen van u dat nu niet geloven. De oplossing van dit probleem is niet anders dan klinisch wetenschappelijk onderzoek aan andere ziekten. Eerst zullen de determinanten, en het pathofysiologisch proces van de dementie moeten worden ontrafeld. Daarna kunnen behandelingen ter preventie en verbetering worden beproefd. Hier schuilt evenwel een groot probleem. Er is een lange traditie om klinisch therapeutisch onderzoek bij ouderen na te laten. De argumenten variëren van 'onmogelijk' tot 'economisch oninteressant' en van 'onnodig' tot 'onethisch' <sup>20</sup>. Het succesvol verloop van onze eigen therapeutische studies bij mensen van 70 tot 85 jaar moge een voorbeeld zijn dat deze argumenten onjuist zijn <sup>21</sup>. Het zijn drogredenen die lijken voort te komen uit een diepgewortelde leeftijdsdiscriminatie. Daarom zal collega Blauw in Leiden een centrum tot ontwikkeling brengen dat erop gericht is om met oude mensen in de algemene bevolking onderzoek te doen naar de effectiviteit van nieuwe medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen. Op deze wijze proberen wij bij te dragen aan 'gezond oud' worden.

In het volgende deel van mijn rede wil ik toelichten wat de gevolgen zijn van de verbeterde levensomstandigheden op de erfelijke opmaak van de bevolking.

### Maximale levensverwachting

Waarom is onze maximale levensverwachting nu circa 120 jaar? We weten dit omdat een Franse dame die Vincent van Gogh nog als jongeling heeft gekend dit ons niet al te lang geleden heeft voorgeleefd<sup>22</sup>. De simpele reden is: omdat we verouderen<sup>23</sup>.

Hoewel ik al vaak gesproken heb over veroudering is de definitie daarvan nog niet gepasseerd. Vanuit een biologisch perspectief is er sprake van veroudering wanneer de kans op sterfte toeneemt naarmate de kalenderleeftijd voortschrijdt<sup>24</sup>. De kans dat ik morgen nog steeds een goede gezondheid geniet is groot, maar deze is op de dag dat ik mijn afscheidsrede uitspreek aanzienlijk kleiner. Het inzicht in het mechanisme dat veroudering drijft heeft drie aspecten, waarom we verouderen, hoe we verouderen, en hoe snel we verouderen.

De evolutionaire reden waarom veroudering optreedt is confronterend maar logisch, en daarom makkelijk te begrijpen. Het heeft geen zin te investeren in een lang leven. Een voorbeeld, waarom zou ik langer moeten leven dan voor de opvoeding van mijn twee dochters noodzakelijk is? Het is voor het voortbestaan van de soort niet van belang dat ik langer leef dan het moment waarop zij vruchtbaar zijn en weer kinderen krijgen. Daarom zal mijn lichaam verouderen, en gemiddeld genomen zal ik komen te overlijden wanneer ik niet meer noodzakelijk ben voor hun opvoeding. Dat ik mij daar persoonlijk, net als u, heftig tegen verzet doet aan deze evolutionaire wetmatigheid niets af. Ik wil hier collega Tom Kirkwood aanhalen die deze paradox krachtig heeft weten te verwoorden. Ik citeer: 'Om veroudering te begrijpen moet gezocht worden naar een verklaring waarom ons lichaam afsterft, terwijl het erfelijk materiaal in de komende generaties blijft voortbestaan'<sup>25</sup>. Het hoeft u dan ook niet te verbazen dat zijn theorievorming hierover de naam 'het wegwerplichaam' heeft gekregen<sup>26</sup>.

Ook is het eenvoudig voor te stellen hoe veroudering plaatsvindt. Veroudering is het gevolg van schade die wij in de tijd oplopen. Hierin verschillen wij niet van andere levende wezens, en ook niet van auto's. Auto's zijn snel aan vervanging toe wanneer zij slecht worden onderhouden, of schade hebben opgelopen wanneer zij betrokken zijn geweest bij ongevallen. Schade aan ons lichaam is het gevolg van verstoringen van het biologisch evenwicht door in- en uitwendige factoren. U kunt hierbij denken aan een hoge bloeddruk, roken of ongevallen maar ook aan zuurstof-radicalen en ioniserende straling die het erfelijk materiaal aantasten. Vanzelfsprekend zal het lichaam het biologisch evenwicht proberen te herwinnen en soms zal herstel mogelijk zijn. Zo blijken op het menselijk genoom genen aanwezig te zijn die coderen voor 130 enzymen die betrokken zijn bij het herstel van DNA<sup>27</sup>. Blijkbaar wordt het erfelijk materiaal als te belangrijk beschouwd om het aan zijn lot over te laten. Wanneer echter herstel onmo-

gelijk of onvoldoende is, zal blijvende schade ontstaan. De opeenstapeling van schrammen en butsen die wij op deze wijze tijdens ons leven oplopen, en die door iedere dokter anders wordt gedefinieerd, maakt ons biologisch oud, fragiel, en vatbaar voor ziekte en sterfte.

Met het inzicht in het 'waarom' en 'hoe' van veroudering is het eenvoudig om de volgende stap te nemen naar de snelheid van veroudering. De snelheid van veroudering is de wisselwerking tussen factoren die het biologisch evenwicht verstoren, en herstelprocessen die blijvende schade proberen te voorkomen. Wanneer ik teruggrijp naar het voorbeeld van auto's, kunnen we ons afvragen hoe we de veroudering van onze auto kunnen tegengaan om zodoende de levensduur te verlengen. Een eerste strategie is dat u er heel zuinig op bent; altijd in de garage, niet rijden als er gepekeld is, en er geen onbekenden in laten rijden. De andere strategie is dat u er veel in investeert; u geeft veel geld uit bij de aanschaf en laat vaak vakkundig onderhoud uitvoeren.

Omdat de uitkomst van deze wisselwerking telkens anders is, wisselt de snelheid van veroudering tussen de diverse soorten <sup>24</sup>. Onder ongunstige omstandigheden worden mensen gemiddeld 40 jaar maar zij kunnen 120 jaar oud worden. Muizen worden geen 120 jaar hoe goed u ook voor ze zorgt. Hieruit volgt dat het onderhoud aan een muisenlijf beperkt is. Op dit punt komt de theorie over het 'wegwerplichaam' ons te hulp en verklaart hoeveel een individu kan en moet investeren in onderhoud om de soort te behouden <sup>28</sup>. Het eerste uitgangspunt is dat er voldoende nakomelingen moeten worden verkregen om het voortbestaan van de soort te verzekeren. Het tweede uitgangspunt is dat investeringen in onderhoud ten koste gaan van investeringen in vruchtbaarheid. De gedachtevoering gaat dan verder in de veronderstelling dat iedere soort de balans tussen investeringen in onderhoud en vruchtbaarheid zal optimaliseren afhankelijk van de omstandigheden waarin zij leeft. Zo zullen muizen als gevolg van hun vele natuurlijke vijanden moeten investeren in vruchtbaarheid. Het zien van de eerste havik doet hen besluiten tot het krijgen van nageslacht voor het te laat is. Deze keuze impliceert dat er minder investeringen in onderhoud kunnen worden gedaan. Veroudering bij muizen zal dus snel optreden. Dit is geen probleem omdat de nakomelingen van de muizen al snel in staat zijn zelf weer nakomelingen te krijgen. Mensen hebben een andere strategie. Het aantal vijanden is gering, er is minder geïnvesteerd in vruchtbaarheid en meer in onderhoud. We vinden dit andere optimum terug in een lange draagtijd, een lange ontwikkeling tot volwassenheid, een beperkt aantal nakomelingen en een lange levensduur. Op deze wijze hebben alle zoogdieren een optimum gevonden waarmee zij in hun eigen niche in coadaptatie met de omgeving kunnen voortbestaan <sup>24</sup>. Dat geen van hen onsterfelijk is toont de wetmatigheid dat niet zonder compromis kan worden geïnvesteerd in vruchtbaarheid en tegelijkertijd in onderhoud.

De balans tussen investeringen in onderhoud en investeringen in vruchtbaarheid die de verschillende levensduur tussen de soorten verklaart, lijkt ook op te gaan voor de verschillende levensduur van individuen binnen één en dezelfde soort. Zo blijken



fruitvliegjes die worden geselecteerd op vruchtbaarheid dat te moeten bekopen met een verkorte levensduur <sup>29</sup>. Ook het omgekeerde experiment lijkt de theorie te bevestigen. Fruitvliegjes die worden geselecteerd op langlevendheid hebben een verminderde vruchtbaarheid <sup>30</sup>. Eigen onderzoek tesamen met Tom Kirkwood heeft laten zien dat mensen zich niet aan deze evolutionaire wetmatigheden kunnen onttrekken <sup>31</sup>. Gehuwde vrouwen die een hoge leeftijd bereiken zijn vaker kinderloos of hebben minder nakomelingen <sup>32,33</sup>. Ook konden Tom Huizinga en ik aantonen dat het aangeboren immuunsysteem van vrouwen die kinderloos een hoge leeftijd bereikten specifieke kenmerken bezit <sup>34</sup>. Deze specifieke opmaak zou zowel de verhoogde overlevenskans als de verminderde vruchtbaarheid kunnen verklaren.

We zijn inmiddels aangekomen op een punt waar ik uw gedachten naartoe heb willen voeren. We kunnen nu de consequenties doorzien van de sterk veranderde bevolkingsopbouw op de genetische code voor vruchtbaarheid en onderhoud. Tot niet lang geleden was een minderheid van de vrouwen verantwoordelijk voor een meerderheid van de nakomelingen. De schattingen aan het begin van de vorige eeuw zijn dat circa 10 % van de vrouwen meer dan de helft van het totaal aantal nakomelingen baarde <sup>35</sup>. Realiseert u zich hoe ingrijpend deze situatie is veranderd. In de huidige tijd dragen vrijwel alle vrouwen in geringe, maar gelijke mate bij aan het nageslacht. Ook vrouwen met een verminderde vruchtbaarheid hebben nu in de regel één of meerdere kinderen. Dit betekent dat in de komende generaties, in toenemende mate, ook de erfelijke code voor verminderde vruchtbaarheid tot expressie komt. Wanneer de erfelijke opmaak van de volgende generaties minder codeert voor investeringen in vruchtbaarheid kan om die reden meer worden geïnvesteerd in onderhoud. Daarom zal in de komende generaties een hogere levensverwachting mogelijk zijn ten koste van meer infertiliteit. Deze verwachting is overeenkomstig de theorievorming over het 'wegwerplichaam', de experimenten met fruitvliegjes en de observaties bij mensen waar een hoge leeftijd samengaat met een gemiddeld kleiner aantal nakomelingen.

Het gevolg van deze veranderingen in de erfelijke opmaak betekent dat het overlijden wederom wordt opgeschoven naar een hogere leeftijd. Ditmaal niet door een verbetering van de omstandigheden waarin wij leven zoals tijdens de eerste epidemiologische transitie, maar door aanpassingen in de erfelijke opmaak. Om dit principiële onderscheid te benadrukken zou ik de gevolgen van de erfelijke veranderingen de 'tweede epidemiologische transitie' willen noemen.

Nu het menselijk genoom in kaart is gebracht en de functie van vele genen is vastgesteld kan een zoektocht beginnen naar de genen die voor de snelheid van veroudering verantwoordelijk zijn. Het is te verwachten dat deze genen op een of andere wijze bij het proces van onderhoud en herstel betrokken zijn. Identificatie van deze genen is van groot belang omdat varianten hiervan kunnen verklaren waarom bij sommigen van ons op vroege leeftijd ziekte optreedt <sup>36</sup>. Recent onderzoek in experimentele modellen maakt het zeer waarschijnlijk dat er genen zijn te identificeren die een centrale rol ver-

vullen in de regulatie van veroudering <sup>37</sup>. In hoeverre deze varianten ook het verouderingsproces in mensen bepalen is doel van komend onderzoek. Samen met collega Zwaan van de afdeling evolutiebiologie en collega Slagboom van de sectie moleculaire epidemiologie zullen wij tussen vlinders, fruitvliegjes en oude mensen homologe genen proberen te identificeren die associëren met langlevendheid.

Wat ik u in dit tweede deel van mijn rede heb geschetst is dat de erfelijke opmaak bij mensen niet onveranderlijk is en zij zich de komende tijd zal aanpassen aan de sterk verbeterde levensomstandigheden. De noodzaak om in vruchtbaarheid te investeren neemt af. De investeringen in onderhoud van ons lichaam kunnen daardoor toemen. Deze genetische aanpassing aan de nieuwe omgeving is een fraai voorbeeld van coadaptatie door natuurlijke selectie. Hiermee kom ik aan bij het derde en laatste deel van mijn rede. De vraag dringt zich op of wij ons maatschappelijk voldoende kunnen aanpassen aan de groeiende, gezonde, levensverwachting zoals ik die in de eerste twee delen heb geschetst.

### Sociale levensverwachting

De gemiddelde levensverwachting is langer dan ooit. Men zou verwachten dat de sociale levensverwachting daarop is aangepast. Dit lijkt echter niet het geval te zijn. Het Centraal Planbureau durft 'senioren' te definiëren door een leeftijd van 55 jaar en ouder te hanteren <sup>38</sup>. Dit zou correct zijn wanneer het Planbureau in het tijdsgewricht rondom 1900 werkzaam zou zijn. Helaas worden vele mensen door deze arbitraire leeftijdsgrens geïnfecteerd en streven naar een beëindiging van het arbeidzame leven of trekken zich terug uit maatschappelijke gremia om samen of alleen te genieten van de oude dag. Slechts weinigen die een dergelijke majeure ingreep in hun leven aanbrenge, lijken te beseffen dat zij nog een gemiddelde levensverwachting van 25 jaar tegemoet kunnen zien <sup>39</sup>. Een periode waarin actief aan zingeving gewerkt moet worden. Wellicht is deze onwetendheid hen niet aan te rekenen en hebben mijn dochters gelijk als ze zeggen dat ook ik héél oud ben. Mijn erfelijke opmaak is immers nog niet volledig in evenwicht gebracht met de nieuwe gemiddelde levensverwachting van 80 jaar. Mogelijk is mijn gedrag nog ingesteld op een gemiddelde levensduur van 40 jaar, de gemiddelde levensverwachting waaraan al mijn voorouders tot 100-150 jaar geleden waren blootgesteld.

Maar, alle evolutionaire verklaringen ten spijt, waarom wordt de sociale levensverwachting dan steeds korter? Ik wil deze ontwikkeling staven aan een aantal uitspraken over arbeid. Ik wil hiermee niet suggereren dat een arbeidzaam leven gelijk staat aan de sociale levensverwachting, maar het denken over arbeid illustreert feilloos hoe in onze maatschappij over ouderen en veroudering wordt gedacht. Een tweetal citaten: 'Als je dertig bent dan ben je te oud voor de job', of 'Nog steeds in schaal 11 op je veertigste? dat betekent een stagnerende carrière'. Het huidige werkzame leven lijkt zo te verworden tot een intense piekbelasting die slechts weinigen voldoende lang kunnen

weerstaan. Het hoeft dan ook niet te verbazen dat de arbeidsparticipatie vanaf het 50ste jaar hollend achteruitgaat en slecht één op de 10 werknemers werkend zijn 65ste haalt<sup>38</sup>. Wellicht is de verkorting van de werkweek, het gecomprimeerde carrièretraject, en de vroege uittreding uit het arbeidsproces het gevolg van een voorbijgaande periode van economische voorspoed en arbeidsoverschot. Maar we moeten vaststellen dat een 36-urige werkweek, een top van de carrière op 40 jaar, en een pensionering voor het zestigste niet past op de huidige en toekomstige bevolkingssamenstelling en een minachting is voor hen die nu tot de senioren worden gerekend. Enkel om sociaal-economische redenen zijn hier ingrijpende aanpassingen vereist.

Maar er is nog een andere reden dat een aanpassing van de heersende moraal dringend gewenst is. Ouderen moeten in de bestuurlijke culturen van Nederland aanwezig blijven. Pas dan kan aan het democratische grondbeginsel van evenredige vertegenwoordiging worden voldaan. Ik citeer het antwoord van Hanny van Leeuwen, lid van de Eerste Kamer, op de vraag waarom zij op 74-jarige leeftijd nog steeds actief is: 'Omdat ik nog van mening ben dat vrouwen en mannen, jongeren en ouderen op gelijke wijze kansen moeten krijgen hun invloed in de samenleving op alle terreinen uit te oefenen. En dan niet alleen op terreinen waar men ons vandaag graag ziet komen, ja eigenlijk niet kan missen – bijvoorbeeld vrijwilligersorganisaties – maar evenzeer daar waar beslissingen vallen over onze toekomst en waar men ons, bij tijden, liever ziet gaan dan komen of blijven'<sup>40</sup>.

Er is een tweede reden waarom ik in mijn rede over arbeid spreek. Dit betreft de implicaties die de huidige arbeidsomstandigheden hebben op het functioneren van de gezondheidszorg. Het algemeen gevoelde tekort aan arbeidskrachten laat zich zeker gelden in de gezondheidszorg. Het gezondheidsapparaat zucht onder een toenemende last maar kan zich niet vrij ontwikkelen zoals andere sectoren in de maatschappij omdat het is gevangen in een strik van garanties en randvoorwaarden. Dat zet de gezondheidszorg op korte termijn op een achterstand ten opzichte van de vele andere maatschappelijke sectoren die heftig met elkaar concurreren op een overspannen arbeidsmarkt. Toch is het opmerkelijk dat de gezondheidszorg in deze negatieve positie is gedreven. De gezondheidszorg is immers bij uitstek een sector waar persoonlijke voldoening en waardering kan worden ontvangen wanneer men daarin werkzaam is. Ik vrees dat de gezondheidszorg daaraan zelf belangrijk heeft bijgedragen door de 'mythe van de eeuwige jeugd' in stand te houden. Ik zal dit toelichten.

De vrijwel volledige afwezigheid van ziekte en sterfte op kinder- en jong-volwassen leeftijd geeft velen onder ons het valse idee dat er heden ten dage geen ziekte meer bestaat. Ook wordt gedacht dat voor elke opkomende ziekte een afdoende oplossing bestaat. Voor een aantal aandoeningen is dit ook daadwerkelijk het geval. Men denke aan de uiterst effectieve antibiotica in de bestrijding van infectieziekten, de chemotherapeutische behandeling van de ziekte van Hodgkin, of de operatietechnieken bij gecompliceerde botbreuken. Maar iedereen die deze geneeskundige successen gebruikt als een argument voor het bestaan van een 'succesvolle geneeskunde' is argeloos. Deze

onjuiste veronderstelling wordt niet in de laatste plaats versterkt door de opstelling van de geneeskunde zelf. Dokters houden niet op hun patiënten met hart- en vaatziekten te vertellen hoe fraai het cholesterol is gedaald onder de behandeling. 'Het bloedonderzoek was helemaal normaal geworden' zegt een opgeluchte patiënt tegen zijn familieleden. Onopgemerkt blijft dat de prognose, hoewel verbeterd, onverminderd slecht is. Dit alles versterkt de suggestie van de eindeloze oplossingen die de geneeskunde voor ons in petto heeft en is aanleiding voor de gedachte dat de gezondheidsproblemen nu definitief zijn opgelost.

Zij die chronisch ziek zijn of als gevolg van ziekte schade hebben opgelopen, voelen aan den lijve dat de huidige geneeskunde niet voor alles een blijvende oplossing voorhanden heeft. Maar op de geneeskundige agenda hebben het verminderen van ziektelast, het voorkomen van late complicaties, het geven van inzicht en begeleiding, en niet in de laatste plaats het verlenen van zorg geen hoge prioriteit. Jong maar met name oud plukt de wrange vruchten van de argelozen die denken dat in onze moderne tijd voor deze vorm van geneeskunde geen plaats meer is.

Zo dragen wij allen bij aan het in stand houden van deze mythe. En in zekere zin is dat maar goed ook. We moeten immers blijvend gestimuleerd worden om te zoeken naar oplossingen voor problemen die opgelost moeten worden. Maar de nevenwerkingen van de mythe zijn ernstig en moeten niet uit het oog worden verloren. Het beeld van een 'succesvolle geneeskunde' schept verwachtingen die wij niet waar kunnen maken. Daardoor blijven patiënten rusteloos zoeken naar de niet bestaande oplossing. Bij hen en hun familieleden worden gevoelens van machteloosheid, soms zelfs onrecht opgewekt. Aanvaarding blijft uit en een behandelend arts zal er gefrustreerd door raken.

De mythe van eeuwige jeugd en het beeld van de succesvolle geneeskunde versterken elkaar in het moderne streven naar zelfontplooiing en autonomie. Dit streven gaat zover dat zelfs een geringe aantasting daarvan grote angst kan inboezemen. Bij velen is de gedachte aan een begrenzing van mogelijkheden, en afhankelijkheid door lichamelijke of geestelijke beperkingen onverdraaglijk. Daarom wordt door velen nagedacht of bij beperking en afhankelijkheid voor de dood gekozen moet worden.

Het is interessant te weten hoe ouderen zelf oordelen over een leven met beperking en afhankelijkheid. Dit is onderzocht door medewerkers van de Leiden 85-plus studie <sup>41</sup>. De generale idee was om houvast te krijgen op het begrip 'succesvol oud', iets waar iedereen tijdens het leven naar lijkt te streven. Succesvol oud wekt associaties op met de definitie van gezondheid zoals deze door de Wereld Gezondheids Organisatie is opgesteld. De criteria voor succesvol oud zouden dan geformuleerd kunnen worden als een toestand van optimaal lichamelijk, geestelijk en sociaal functioneren. Wanneer we deze definitie hanteren als maatlat om het aantal mensen in te schatten dat succesvol veroudert, dan ziet uw toekomst er somber uit. Slechts 10% van de Leidse bevolking van 85 jaar voldoet aan deze criteria. Deze gegevens zouden het sombere beeld van oude mensen die wegwijnen achter geraniums kunnen bevestigen. Niets is minder waar. Dezelfde 85-jarigen geven zichzelf een 8,1 als gemiddeld rapportcijfer. Hoe is dit

mogelijk wanneer slechts een minderheid van de ouderen een optimale conditie heeft? De verklaring is dat oude mensen een beperkte gezondheid of de aanwezigheid van gebreken ervaren als een gegeven en niet als een bedreiging. Een hoge leeftijd met beperkingen is een uitgangspositie van waaruit het leven wordt geleefd en ingericht. Daarin kan een mens succesvol en niet succesvol zijn. Met deze definitie blijken veel mensen succesvol oud te worden.

Dames en heren, ik wil afsluiten. Er zijn drie boodschappen die ik geprobeerd heb over te brengen. Allereerst heb ik laten zien dat wij in staat zijn om ziekte en overlijden tot op hoge leeftijd uit te stellen wanneer de omstandigheden waarin wij leven gunstig zijn. De toegenomen levensverwachting verandert de voortplantingsmoraal met als gevolg een beperking van de gezinsgrootte en een nieuwe bevolkingsopbouw. Ten tweede heb ik u verteld dat onze erfelijke opmaak zich zal aanpassen aan de sterk veranderde omgeving waarin wij leven zoals dat door de evolutionaire wetten voorspeld wordt. De baten van deze erfelijke aanpassingen zullen bijdragen aan een gezonder en langer leven. De kosten zullen gevonden worden in een toename van de vruchtbaarheidsproblematiek. Ik heb dit de 'tweede epidemiologische transitie' genoemd. Ten slotte memoreerde ik een aantal ontwikkelingen in onze samenleving. Zij worden gekenmerkt door een verkorting van de sociale levensverwachting. Dit is in velerlei opzichten ongepast.

Op dit moment en op deze plaats past een woord van dank.

Mijnheer de Rector Magnificus en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum; in u smelt universiteit en ziekenhuis nu samen. Het doet mij een groot genoegen om hier in Leiden benoemd te zijn. Ik dank u voor het vertrouwen dat u in mij stelt en spreek de hoop uit nog lange tijd actief te zijn.

Hooggeleerde Meinders, beste Edo; we kennen elkaar sinds je hier in Leiden bent benoemd en al die tijd werken we samen aan de interne geneeskunde. De wijze waarop je het vak voorleeft verdient navolging. Ik dank je voor de ruimte die je geeft om de sectie Gerontologie en Geriatrie tot ontwikkeling te brengen.

Hooggeleerde Vandenbroucke, beste Jan; zonder jou had ik hier niet gestaan. Je hebt me zindelijk leren denken en scherpe kanten van mijn karakter afgehaald. De tijd dat ik met jou en Frits Rosendaal heb kunnen werken heb ik weleens beschreven als één groots sabbatical. Ik hoop dat deze interactie zal blijven voortduren.

Hooggeleerde Kirkwood, dear Tom; it was you who gave me the final push into ageing. Thank you for your enthusiasm. Manchester 1998 was a smasher and I hope that more years will follow.

Hooggeleerde Knook, beste Dick; jouw persoon, aanstelling en inspanning is een rode draad in een Leidse traditie van verouderingsonderzoek. Steeds weer worden nieuwe loten toegevoegd en ik noem, Gerard-Jan, Annelies, Jacobijn, Ad, Ton, Marijke en de velen hier aanwezig die eveneens genoemd zouden moeten worden. Zo divers is onze oorsprong en toch worden we meer en meer een team. Het is een vreugde om daar deel van uit te maken.

Aan de medewerkers van het LUMC, maar ook daarbuiten, en ik noem geen van u bij naam; mijn Leidse tijd strekt zich nu bijna over een kwart eeuw uit. Met zeer velen van u heb ik iets gemeen; u gaf mij onderwijs, of ik geef u onderwijs. Wij werkten samen, of ploegen voort in het veld dat wetenschap heet. Met een aantal van u ervaar ik diepe vriendschap. In deze kluwen van connecties zal ik blijven investeren ter verdieping van het verouderingsonderzoek.

Lieve Sil, Maud en Floor, het is een voorrecht om met jullie oud te worden.

Ik heb gezegd.

## Noten

1. Wolleswinkel-van den Bosch JH, Looman CW, Van Poppel FW, Mackenbach JP. Cause-specific mortality trends in The Netherlands, 1875-1992: a formal analysis of the epidemiologic transition. *International Journal of Epidemiology* 1997;26:772-781.
2. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001;79:161-170.
3. <http://www.un.org/esa/socdev/ageing/agewpop.htm>
4. Mackenbach JP, Kunst AE, Groenhouf F, Borgan JK, Costa G, Faggiano F, Jozan P, Leinsalu M, Martikainen P, Rychtarikova J, Valkonen T. Socioeconomic inequalities in mortality among women and among men: an international study. *American Journal of Public Health*, 1999;89:1800-1806.
5. Hollingworth TH. The demography of the British Peerage. *Population* 1965;8:323-351.
6. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eighth regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
7. Kannisto V, Lauritsen J, Thatcher AR, Vaupel JW. Reductions in mortality at advanced ages: Several decades of evidence from 27 countries. *Population and Development Review* 1994;20:793-810.
8. Moons EC, Mackenbach JP. Trends in mortality and morbidity among the elderly in The Netherlands, 1970-1989. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:1466-1472.
9. Konings-Dalstra JAA, Reitsma JB. Hart en vaatziekten in Nederland 1999. Nederlandse Hartstichting. Den Haag 1999.
10. Kunst AE, Groenhouf F, Andersen O, Borgan JK, Costa G, Desplanques G, et al. Occupational class and ischemic heart disease mortality in the United States and 11 European countries. *American Journal of Public Health* 1999;89:47-53.
11. van Rossum CT, van de Mheen H, Witteman JC, Mackenbach JP, Grobbee DE. Socioeconomic status and aortic atherosclerosis in Dutch elderly people: the Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology* 1999;150:142-148.
12. van Rossum CT, van de Mheen H, Breteler MM, Grobbee DE, Mackenbach JP. Socioeconomic differences in stroke among Dutch elderly women: the Rotterdam Study. *Stroke* 1999;30:357-362.
13. Manton KG, Vaupel JW. Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan. *New England Journal of Medicine*, 1995;333:1232-1235.
14. Vaupel JW. The remarkable improvements in survival at older ages. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 1997;352:1799-1804.
15. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997;278:407-411.
16. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New England Journal of Medicine* 1980;303:130-135.
17. van de Water HP, Perenboom RJ, Boshuizen HC. Policy relevance of the health expectancy indicator; an inventory in European Union countries. *Health Policy* 1996;36:117-129.
18. Anonymous. Rise and fall of diseases. *Lancet* 1993;341:151-152.
19. Magee R. Arterial disease in antiquity. *Medical Journal of Australia* 1998;169:663-666.

20. Gezondheidsraad. Wie is oud? Den Haag 1998.
21. Sheperd J, Blauw G.J, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen ELEM, Buckley BM, et al. The design of a prospective study of Pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *American Journal of Cardiology* 1999;84:1192-1197.
22. Robine JM, Allard M. The oldest human. *Science* 1998;279:1834.
23. Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000;408:233-238.
24. Finch CE. Longevity, senescence, and the genome. Chicago 1990.
25. Kirkwood TBL. Immortality of the germ-line versus disposability of the soma. In: Woodhead AD, Thompson KH (eds). *Evolution of longevity in animals*. New York 1987.
26. Kirkwood TBL, Rose MR. Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Proceedings of the Royal Society of London, B* 1991;332:15-24.
27. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001;291:1284-9.
28. Kirkwood TBL, Holliday R. The evolution of ageing and longevity. *Proceedings of the Royal Society of London, B* 1979;205:531-546.
29. Partridge L, Barton NH. Optimality, mutation and the evolution of ageing. *Nature* 1993;362:305-311.
30. Zwaan B, Bijlsma R, Hoekstra RF. Direct selection on life-span in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 1995;49:649-659.
31. Westendorp RGJ, Kirkwood TBL. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 1998;396:743-746.
32. Lycett JE, Dunbar RIM, Volland E. Longevity and the costs of reproduction in a historical human population. *Proceedings of the Royal Society of London, B* 2000;267:31-35.
33. Thomas F, Teriokhin AT, Renaud F, de Meeûs T, Guégan JF. Human longevity at the cost of reproductive success: evidence from global data. *Journal of Evolutionary Biology* 2000;13:409-414.
34. Westendorp RGJ, van Dunne FM, Kirkwood TBL, Helmerhorst FM, Huizinga TWJ. Optimizing human fertility and survival. *Nature Medicine* 2001.
35. Cummins J. Evolutionary forces behind human infertility. *Nature* 1999;397:557-558.
36. Iachine IA, Holm NV, Harris J.R, Begun AZ, Iachina MK, Laitinen M, Kaprio J, Yashin, AI. How heritable is individual susceptibility to death? The results of survival data on Danish, Swedish and Finnish twins. *Twin Research* 1998;1:196-205.
37. Zwaan B J. The evolutionary genetics of ageing and longevity. *Heredity* 1999;82:589-597.
38. Sociaal en cultureel planbureau. Rapportage ouderen 2001. Den Haag 2001.
39. <http://www.cbs.nl>
40. Provincie Zuid Holland. De kristallen bol. Den Haag 2000.
41. von Faber M, Bootsma A, van Exel E, Gussekloo J, Lagaay AM, van Dongen E, Knook DL, van der Geest S, Westendorp RGJ. Successful ageing in the oldest old: insights from a combined quantitative and qualitative approach. *Archives of Internal Medicine* 2001.